



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 mars 2007

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable
Boîte de 1 flacon de 0,3 ml (CIP : 378 101-5)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

ranibizumab

Liste I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie

Date de l'AMM : décision européenne du 22 janvier 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ranibizumab

1.2. Indications

LUCENTIS est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

1.3. Posologie et mode d'administration

Flacon à usage unique pour administration intravitréenne exclusivement.

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg (0,05 ml).

Le traitement par Lucentis commence par une phase d'induction avec 1 injection par mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une phase de maintien au cours de laquelle l'acuité visuelle des patients sera contrôlée une fois par mois. Si le patient présente une perte d'acuité visuelle de plus de 5 lettres à l'échelle « Early Treatment Diabetic Retinopathy Study » (ETDRS) ou l'équivalent d'une ligne sur l'échelle de Snellen, Lucentis doit être administré. L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.

Lucentis doit être administré par un ophtalmologue qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

S :	Organes des sens
S01 :	Médicaments ophtalmologiques
S01L :	Médicaments de la DMLA
S01LA :	Agents anti-néovascularisation oculaire
S01LA04 :	ranibizumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Médicaments de la classe des anti-VEGF indiqués dans le traitement de la DMLA exsudative :

MACUGEN 0,3 mg (pegaptanib)

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

VISUDYNE (vertéporfine) agent photosensibilisant utilisé en photothérapie dynamique (PDT), indiqué dans le traitement de la DMLA avec NVC à prédominance visible, ou avec NVC occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie. VISUDYNE est aussi indiqué dans le traitement des NVC rétrofovéolaires dues à la myopie forte.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance du ranibizumab ont été évaluées dans 3 études de phase III dont les principales caractéristiques sont décrites dans le tableau ci-après¹.

Etude	Méthodologie	Patients (effectif de l'étude)	Schéma de traitement	Traitement (effectif)
FVF2598g MARINA Phase III	Randomisée, double-aveugle vs placebo (injections intravitréennes simulées)	DMLA avec NVC rétrofovéolaire visible minoritaire ou occulte pure (n = 716)	Ranibizumab : injection intravitréenne mensuelle pendant 24 mois (maximum : 24 injections)	Ranibizumab 0,3 mg (n=238) Ranibizumab 0,5 mg (n=240) Injections simulées (n=238)
FVF2587g ANCHOR Phase III	Randomisée, double-aveugle, double-placebo versus traitement actif : PDT par vertéporfine	DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible (n = 423)	-Ranibizumab : injection intravitréenne mensuelle pendant 24 mois (maximum 24 injections) -PDT par vertéporfine tous les 3 mois si nécessaire <u>Résultats disponibles à 12 mois</u>	Ranibizumab 0,3 mg (n=140) Ranibizumab 0,5 mg (n=140) PDT par vertéporfine (n=143)
FVF3192g PIER Phase IIIb	Randomisée, double-aveugle, vs placebo (injections intravitréennes simulées)	DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible, visible minoritaire et occulte (n = 184)	Ranibizumab : injection intravitréenne mensuelle pendant 3 mois puis trimestrielle pendant 21 mois <u>Résultats disponibles à 12 mois</u>	Ranibizumab 0,3 mg (n=60) Ranibizumab 0,5 mg (n=61) Injections simulées (n=63)

3.1. Efficacité

Etude MARINA

Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle ayant comparé le ranibizumab 0,3 et 0,5 mg en injection intravitréenne mensuelle pendant 24 mois à des injections intravitréennes simulées, chez des patients ayant une DMLA avec NVC rétrofovéolaire visible minoritaire ou occulte.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 50 ans,
- dans l'œil étudié, NVC rétrofovéolaire, primaire évolutive ou récurrente, secondaire à une DMLA,

¹ Pour plus de détails sur les études, voir l'EPAR sur www.emea.europa.eu

- lésions avec NVC occultes ou avec quelques NVC visibles si < 50% de la surface totale de la lésion,
- surface totale des NVC (incluant les éléments visibles et occultes) englobée dans la lésion représentant $\geq 50\%$ de la surface totale de la lésion,
- surface totale de la lésion ≤ 12 diamètres papillaires,
- meilleure acuité visuelle corrigée comprise entre 20/40 et 20/320 (Snellen équivalent) selon l'échelle ETDRS.

Traitement :

- Ranibizumab 0,3 mg (n=238)
- Ranibizumab 0,5 mg (n=240)
- Injections simulées (n=238)

Injections intravitréennes de ranibizumab ou injections simulées mensuelles pendant 24 mois (maximum : 24 injections pendant 24 mois).

Critère de jugement principal : pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres (approximativement 3 lignes) à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 12 mois par rapport à la valeur initiale. L'acuité visuelle est mesurée avec l'échelle ETDRS à une distance initiale de 2 mètres.

Autre critère de jugement : pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres à 12 mois, par rapport à la valeur initiale.

Résultats :

Avant traitement, environ 2/3 des patients avaient des NVC occultes sans NVC visibles et 1/3 des patients avaient des lésions avec NVC visibles minoritaires.

La durée moyenne du traitement a été de $590 \pm 191,2$ jours avec les injections simulées, de $651 \pm 130,2$ jours avec le ranibizumab 0,3 mg et de $639,9 \pm 148,2$ avec le ranibizumab 0,5 mg.

Le nombre moyen d'injections a été de $20,0 \pm 6,6$ avec les injections simulées, $22,1 \pm 4,4$ avec le ranibizumab 0,3 mg et de $21,7 \pm 5,0$ avec le ranibizumab 0,5 mg.

Au cours des deux années de traitement, 38 patients du groupe injections simulées (soit 15,8%) ont eu au moins un traitement par PDT avec la vertéporfine.

Pourcentages de patients ayant perdu moins de 15 lettres de MAVC à une distance initiale de 2 mètres à 12 mois (critère principal de jugement) et à 24 mois :

	Injections simulées (n=238)		Ranibizumab			
	12 mois	24 mois	0,3 mg (n= 238)		0,5 mg (n=240)	
			12 mois	24 mois	12 mois	24 mois
N patients ayant perdu <15 lettres, (%)	148 (62,2%)	126 (52,9%)	225 (94,5%)	219 (92,0%)	227 (94,6%)	216 (90,0%)
Différence vs inj. simulée (%)			32,3%	39,1%	32,4%	37,1%
p (vs inj. simulée)			<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

A 12 mois, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres de MAVC a été significativement plus important avec le ranibizumab (94,5% à la dose de 0,3 mg et 94,6% à la dose de 0,5 mg) qu'avec les injections simulées (62,2%). Cette différence significative s'est maintenue jusqu'à 24 mois.

Le pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC à 12 mois a été de 24,8% avec le ranibizumab 0,3 mg, 33,8% avec le ranibizumab 0,5 mg et de 4,6% avec les injections simulées (différences significatives versus injections simulées, $p < 0,0001$).

Etude ANCHOR

Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, double-placebo, ayant pour objectif de montrer la non-infériorité du ranibizumab 0,3 ou 0,5 mg en injections intravitréennes mensuelles par rapport à la thérapie photodynamique par vertéporfine (tous les 3 mois si nécessaire pendant 21 mois) chez des patients ayant une DMLA avec NVC à prédominance visible.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 50 ans,
- éligibilité pour une photothérapie dynamique (PDT) dans l'œil étudié selon les recommandations concernant le produit,
- patient en attente d'une PDT par vertéporfine,
- NVC rétrofovéolaire secondaire à une DMLA
- NVC visibles (limites d'hyperfluorescence bien délimitées à la phase précoce de l'angiographie) $\geq 50\%$ de la surface totale de la lésion,
- une lésion $\leq 5400\mu\text{m}$ dans sa plus grande dimension linéaire,
- meilleure acuité visuelle corrigée comprise entre 20/40 et 20/320 (Snellen équivalent) selon l'échelle ETDRS.

Traitement :

- Ranizumab 0,3 mg (n=140)
- Ranizumab 0,5 mg (n=140)

Injections mensuelles de ranibizumab (maximum : 24 injections pendant 24 mois)

- PDT par vertéporfine (n=143) : tous les 3 mois, si nécessaire, pendant 21 mois

Critère principal de jugement : pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres de MAVC (approximativement 3 lignes) à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée à 12 mois. L'acuité visuelle est mesurée avec l'échelle ETDRS à une distance initiale de 2 mètres.

Autre critère de jugement : pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres à 12 mois, par rapport à la valeur initiale.

Résultats :

Seuls les résultats à 12 mois sont disponibles. En moyenne, durant cette période, les patients des 2 groupes ranibizumab ont reçu, environ 12 injections et ceux du groupe PDT par vertéporfine ont reçu environ 2,8 injections.

L'objectif initial de cette étude était de montrer la non-infériorité du ranibizumab par rapport à la photothérapie dynamique avec la vertéporfine. Les résultats ont montré la supériorité du ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg par rapport à la vertéporfine en termes de pourcentage à 12 mois de patients ayant perdu moins de 15 lettres de MAVC : 94,4% avec le ranibizumab 0,3 mg, 96,4% avec le ranibizumab 0,5 mg et 64,3% avec la vertéporfine (voir tableau ci-après).

Pourcentages de patients ayant perdu moins de 15 lettres de MAVC à une distance initiale de 2 mètres :

	vertéporfine PDT (n=143)	ranibizumab	
		0,3 mg (n= 140)	0,5 mg (n=140)
N analysés	143	140	139*
N patients ayant perdu <15 lettres (%)	92 (64,3%)	132 (94,3%)	134 (96,4%)
p (vs vertéporfine PDT)		<0,0001	<0,0001

* Un patient sans AV avant traitement a été exclu de l'analyse.

Le pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC à 12 mois a été de 35,7% avec le ranibizumab 0,3 mg, de 40,3% avec le ranibizumab 0,5 mg et de 5,6% avec la vertéporfine (différences significatives versus vertéporfine, $p < 0,0001$).

Note : La différence observée entre ranibizumab et vertéporfine sur le % de patients ayant perdu moins de 15 lettres est du même ordre que celle observée entre ranibizumab et injections simulées (environ 30%). Il aurait été souhaitable d'avoir un 3^{ème} bras placebo pour valider le niveau d'efficacité de la vertéporfine dans cette étude.

Etude PIER

Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé le ranibizumab 0,3 et 0,5 mg en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis trimestrielles pendant 21 mois à des injections simulées (durée totale de l'étude : 24 mois), chez des patients avec NVC rétrofovéolaire secondaire à une DMLA, avec ou sans NVC visible.

Critères d'inclusion des patients :

- âge ≥ 50 ans,
- dans l'œil étudié, NVC rétrofovéolaire, primaire évolutive ou récurrente, secondaire à une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) avec ou sans NVC visible,
- surface totale des NVC (incluant les éléments visibles et occultes) englobée dans la lésion $\geq 50\%$ de la surface totale de la lésion,
- surface totale de la lésion ≤ 12 diamètres papillaires,
- meilleure acuité visuelle corrigée dans l'œil étudié comprise entre 20/40 et 20/320 (Snellen équivalent) selon l'échelle ETDRS.

Traitement :

- Ranibizumab 0,3 mg (n=60)
- Ranibizumab 0,5 mg (n=61)
- Injections simulées (n=63)

Injections intravitréennes de ranibizumab ou injections simulées mensuelles pendant 3 mois puis trimestrielles pendant 21 mois.

Critère principal de jugement : variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée après 12 mois de traitement, évaluée par l'échelle ETDRS à une distance initiale de 4 mètres.

Autre critère de jugement : pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres à 12 mois par rapport à la valeur initiale.

Résultats :

Avant traitement, environ 40% des patients de l'étude avaient des NVC occultes pures, 40% des NVC à minorité visible et 20% des NVC à prédominance visible.

Moyenne d'acuité visuelle et moyenne des variations d'acuité visuelle de l'œil étudié à 12 mois à une distance initiale de 4 mètres :

	Injections simulées (n=63)	ranibizumab	
		0,3 mg (n= 60)	0,5 mg (n=61)
Nombre de lettres d'acuité visuelle			
Moyenne (SD)	38,8 (21,1)	54,2 (18,7)	53,6 (19,6)
p (vs injection simulée)		< 0,0001	< 0,0001
Variation du nombre de lettres par rapport aux valeurs de base			
Moyenne (SD)	-16,3 (22,3)	-1,6 (15,1)	-0,2 (13,1)
p (vs injection simulée)		0,0001	< 0,0001

A 12 mois, la perte en nombre de lettres de mesure d'acuité visuelle a été significativement plus faible avec le ranibizumab 0,3 mg (-1,6 lettre) et 0,5 mg (-0,2 lettre) qu'avec les injections simulées (-16,3 lettres). La courbe d'évolution de la variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport à l'acuité visuelle initiale des patients traités par ranibizumab montre, qu'après une augmentation initiale de l'acuité visuelle (après les 3 mois avec administration mensuelle), cette dernière revient après 12 mois à sa valeur initiale. Cependant, parmi ces patients, 90% avaient conservé leur acuité visuelle au 12^{ème} mois.

Pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres par rapport aux valeurs basales :

	Injections simulées (n=63)	ranibizumab	
		0,3 mg (n= 60)	0,5 mg (n=61)
N (%) patients ayant perdu <15 lettres	31 (49,2%)	50 (83,3%)	55 (90,2%)
Différence vs injection simulée		34,1%	41,0%
p (vs injection simulée)		< 0,0001	< 0,0001

A 12 mois, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres a été significativement plus important avec le ranibizumab 0,3 mg (83,3%) et 0,5 mg (90,2%) qu'avec les injections simulées (49,2%).

Le pourcentage de patients avec un gain d'au moins 15 lettres à 12 mois a été de 11,7% avec le ranibizumab 0,3 mg et de 13,1% avec le ranibizumab 0,5 mg, sans différence significative versus les injections simulées (9,5%). Ces pourcentages de gain d'au moins 15 lettres sont moins importants que ceux obtenus dans les études précédentes.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (>10%) dans les 3 études de phase III (MARINA, ANCHOR et PIER) ont été oculaires : hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, corps flottants vitréens, hémorragie rétinienne, augmentation de la pression oculaire, décollement du vitré, inflammation intraoculaire, irritation oculaire, cataracte, sensation de corps étranger dans l'œil, trouble visuel, blépharite, fibrose sous-rétinienne, hyperhémie oculaire, vision trouble/baisse d'acuité visuelle, sécheresse oculaire, hyalite.

Les événements indésirables graves liés à la procédure d'injection, survenus dans moins de 0,1% des injections, comprennent des endophtalmies, des décollements rhégmatoïdes de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes.

D'autres événements oculaires graves ont été observés chez moins de 1% des patients traités par le ranibizumab. Ils comprennent des inflammations intraoculaires et des élévations de la pression intraoculaire.

En ce qui concerne les événements indésirables systémiques, une hypertension artérielle a été également fréquemment observée (>10%).

Dans les études MARINA et ANCHOR, après 1 an de traitement, les événements indésirables graves (potentiellement associés aux effets systémiques anti-VEGF) ont été plus fréquents avec le ranibizumab 0,5 mg (3,8 – 5,7%) et 0,3 mg (2,9 – 3,4%) qu'avec les injections simulées (0,8 – 2,1%). Ces effets ont été principalement des hémorragies et des accidents thromboemboliques (0,8 – 2,1% avec les injections simulées, 1,3 – 2,2% avec le ranibizumab 0,3 mg et 2,1 – 4,3% avec le ranibizumab 0,5 mg). Cette absence d'homogénéité entre les groupes pour la survenue de ces effets indésirables n'a pas été retrouvée après 2 ans de traitement dans l'étude MARINA (3,8% avec le ranibizumab 0,3 mg, 4,6% avec le ranibizumab 0,5 mg et 4,6% avec les injections simulées).

Cependant, depuis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché en Europe, l'EMA et l'Afssaps ont été informées des résultats intermédiaires d'une étude de tolérance comparative (étude SAILOR) entre les doses 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab. Il s'agit d'une étude ouverte, prévoyant d'inclure 5000 patients, dont les premiers résultats intermédiaires ont montré une incidence plus élevée d'accidents vasculaires cérébraux avec le ranibizumab 0,5 mg [1,2% (13/1217)] qu'avec le ranibizumab 0,3 mg [0,3% (3/1176)]. Ces résultats intermédiaires ont fait l'objet aux USA de la diffusion par GENENTECH (titulaire de l'AMM de LUCENTIS aux USA) d'une lettre d'information aux ophtalmologistes. Après évaluation par l'EMA de nouveaux résultats intermédiaires, il s'avère que la différence précédemment observée entre les doses en termes d'accidents vasculaires cérébraux n'a pas été confirmée. Dans l'attente des résultats définitifs de l'étude, aucune mention spécifique n'a été ajoutée au RCP.

Un plan de gestion des risques a été mis en place pour surveiller, notamment, la survenue à long terme des accidents thromboemboliques et des inflammations intraoculaires (relation possible avec l'apparition d'anticorps anti-ranibizumab).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance du ranibizumab ont été étudiées dans 3 études de phases III, randomisées, en double-aveugle, comparatives versus des injections intravitréennes simulées ou la photothérapie dynamique par vertéporfine (étude de non-infériorité).

Dans les 3 études, le ranibizumab a été administré à la dose de 0,3 mg ou de 0,5 mg (la dose retenue par l'AMM est de 0,5 mg). Deux études ont été réalisées selon un schéma posologique d'une injection intravitréenne mensuelle pendant 24 mois (études ANCHOR, dont les résultats sont disponibles à 12 mois, et MARINA). La 3^{ème} étude (étude PIER) a été réalisée selon un schéma d'une injection mensuelle pendant 3 mois puis trimestrielle pendant 21 mois (durée totale de l'étude : 24 mois ; résultats disponibles à 12 mois) chez des patients atteints de DMLA avec NVC avec ou sans NVC visible.

Dans l'étude MARINA (n=716), le ranibizumab a été comparé à des injections simulées chez des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire occulte pure ou occulte avec NVC visible minoritaire.

Dans l'étude ANCHOR (n=423) le ranibizumab a été comparé à la PDT avec vertéporfine (tous les 3 mois si nécessaire pendant 21 mois) chez des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible.

Dans l'étude PIER (n=184), le ranibizumab a été comparé à des injections simulées. Tous les types de NVC étaient représentés parmi les patients inclus (occulte pure, à prédominance visible et visible minoritaire).

Le schéma posologique retenu par l'AMM est intermédiaire entre les deux schémas posologiques utilisés dans les études : 3 injections d'emblée à 1 mois d'intervalle puis phase

d'entretien avec retraitement possible en cas de perte visuelle équivalente à 5 lettres sur l'échelle ETDRS.

Il ressort de l'ensemble de ces études, ayant inclus des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire occulte ou visible minoritaire (étude MARINA) ou visible majoritaire (étude ANCHOR) ou les 3 types de lésions (étude PIER), que la quantité d'effet observée sous ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg) peut être considérée comme importante au regard de celle observée chez les patients sous injections simulées ou chez ceux traités par PDT avec vertéporfine. En effet, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle (ETDRS) a été de 90 à 96% dans les groupes ranibizumab et les différences observées versus injections simulées ou vertéporfine ont été de l'ordre de 30 à 40%.

Le ranibizumab a permis non seulement de ralentir de façon importante la baisse d'acuité visuelle mais aussi d'améliorer l'acuité visuelle chez un pourcentage important de patients (35 à 40% vs 5,6% avec la vertéporfine dans l'étude ANCHOR et 4,6% avec les injections simulées dans l'étude MARINA). On peut regretter néanmoins l'absence de bras placebo dans l'étude de non-infériorité versus vertéporfine, ce qui ne permet pas de s'assurer de la validité interne de l'étude. Il est à noter que ce pourcentage important de patients avec un gain d'au moins 15 lettres sur l'échelle ETDRS n'a pas été retrouvé dans l'étude PIER dans laquelle le ranibizumab était injecté tous les 3 mois après la phase d'induction (11,7% et 13,1% sous ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg, sans différence significative versus les injections simulées).

Les événements indésirables observés dans les études ont été principalement oculaires et liés à la procédure d'injection intravitréenne. Un plan de gestion des risques accompagnant la mise sur le marché du ranibizumab en Europe prévoit la surveillance particulière des effets indésirables thromboemboliques ainsi que des effets inflammatoires intraoculaires (relation possible avec l'apparition d'anticorps anti-ranibizumab).

Une incidence plus importante d'effets indésirables systémiques thromboemboliques en particulier des accidents vasculaires cérébraux avec la dose de ranibizumab de 0,5 mg par rapport à la dose de 0,3 mg a été suspectée lors d'une première analyse intermédiaire de l'étude de tolérance américaine SAILOR mais non confirmée dans une seconde analyse intermédiaire par l'EMA. Les résultats définitifs de l'étude SAILOR sont attendus.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néo-vasculaires sont responsables du plus grand nombre de baisses sévères d'acuité visuelle.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la maladie.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la DMLA exsudative de type rétrofovéolaire est modéré.

L'amélioration de la prise en charge de la DMLA constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO²).

Au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, un impact modéré est attendu de la spécialité LUCENTIS sur la morbidité liée à la DMLA (en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement).

Toutefois la transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée en raison :

- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme,
- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes et des interrogations sur les critères du retraitement,
- des doutes sur la maîtrise et le strict respect de la procédure d'injection qui sont indispensables afin de limiter la survenue d'événements indésirables locaux graves,

La spécialité LUCENTIS devrait, malgré tout, être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS. Cet intérêt est modéré.

L'efficacité et la tolérance de LUCENTIS ont été étudiées dans des études ayant inclus uniquement des patients atteints de DMLA avec néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire. Chez ces patients, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est considéré comme important.

Le ranibizumab est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques (MACUGEN, VISUDYNE).

Le service médical rendu par LUCENTIS est important dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire.

En l'absence de données d'efficacité et de tolérance de LUCENTIS dans la DMLA exsudative extrafovéolaire, la commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu par LUCENTIS dans ce type d'atteinte.

4.2. Amélioration du service médical rendu

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la prise en charge des patients atteints de DMLA avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne s'adresse qu'aux formes extrafovéolaires. En présence de NVC rétrofovéolaire, la photocoagulation par laser n'est pas possible et d'autres traitements peuvent être utilisés.

Le traitement par photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine (VISUDYNE) comme agent photosensibilisant, a été le premier traitement disponible pour traiter les lésions rétrofovéolaires. Depuis la mise sur le marché de VISUDYNE, l'efficacité d'anti-VEGF administrés en injections intravitréennes a été reconnue dans le traitement de la DMLA exsudative : pégaptanib, ranibizumab et bévécizumab. Actuellement, seuls le pégaptanib

² Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

(MACUGEN) et le ranibizumab (LUCENTIS) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA ». Un autre anti-VEGF, le bévacizumab (AVASTIN), est utilisé en dehors du cadre de son AMM.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations sur la stratégie thérapeutique du traitement de la DMLA exsudative.

VISUDYNE a une indication plus étroite que celles de MACUGEN et de LUCENTIS ; en particulier VISUDYNE n'est pas indiqué dans les DMLA avec NVC à minorité visible.

MACUGEN n'a pas été comparé à VISUDYNE, cependant, les résultats suggèrent que ces deux traitements ont une efficacité du même ordre.

En revanche, LUCENTIS a été comparé à VISUDYNE chez des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovolaire à prédominance visible. LUCENTIS est supérieur à VISUDYNE (injections mensuelles) en termes de ralentissement de la perte d'acuité visuelle et de gain d'acuité visuelle : un pourcentage de patients ayant un gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres sur l'échelle ETDRS a été observé chez 40,3% contre 5,6% avec VISUDYNE (patients traités par injections mensuelles).

Bien que les résultats des études versus placebo (injections intravitréennes simulées) suggèrent une meilleure efficacité de LUCENTIS par rapport à MACUGEN, il n'existe pas à ce jour de données comparatives directes.

Parallèlement au traitement par VISUDYNE en monothérapie, les experts signalent que des traitements combinés sont de plus en plus utilisés associant VISUDYNE à la triamcinolone (KENACORT) en injections intravitréennes (indication hors AMM) ou à un anti-VEGF en injections intravitréennes (des études randomisées sont en cours).

4.4. Population cible

Bien que l'indication de LUCENTIS comprenne l'ensemble des DMLA exsudatives, LUCENTIS doit être réservé aux seules formes rétrofovolaire car le laser reste le traitement de référence des formes extrafovolaire. La population cible de LUCENTIS estimée ci-après est donc définie pour les patients atteints de DMLA avec néovascularisation choroïdienne (DMLA exsudative) dont la localisation est rétrofovolaire.

Pour estimer la population cible de LUCENTIS, l'approche par l'incidence a été préférée à celle par prévalence, dans la mesure où ce sont les cas nouvellement diagnostiqués qui seront susceptibles de bénéficier d'un traitement.

Une étude récente (Korobelnik J.-F. et al., 2006) a estimé l'incidence annuelle du nombre d'yeux atteints de DMLA traitables en France, grâce à un modèle de Markov spécifiquement développé afin de tenir compte de la mortalité, de la durée de traitement, de l'âge moyen du diagnostic et de la probabilité de l'apparition d'une DMLA dans le second œil. Les données utilisées dans le modèle sont issues d'une revue exhaustive de la littérature. Pour estimer le taux d'incidence annuelle de DMLA dans le premier œil, les résultats de l'étude Rotterdam (van Leeuwen R. et al., 2003) ont été retenus, puis standardisées sur l'âge (méthode de standardisation directe à partir des données des Nations Unies).

Les résultats ont été déterminés sur la base des hypothèses suivantes, formulées après analyse des données de la littérature, et constituant un scénario de base :

- une durée moyenne de traitement de 2 ans,

- un âge moyen de diagnostic de la maladie à 75 ans
- une incidence de la DMLA dans le second œil de 30% dans les 5 ans après le diagnostic dans le premier œil.

Les résultats obtenus d'après le modèle, selon le scénario de base, indiquent que le nombre d'yeux traitables pour une DMLA exsudative rétrofovéolaire auraient été compris en 2005, entre 37.000 et 39.000. Le modèle prévoit une augmentation de 2% par an jusqu'en 2025.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La commission de la Transparence souhaite disposer de données sur le suivi des patients atteints de DMLA traités par LUCENTIS en France. L'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :

- les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, traitements antérieurs, traitements associés....),
- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier le schéma posologique (posologie et fréquence des injections) et les modalités de suivi de l'acuité,
- l'impact de ce traitement sur l'évolution de l'acuité visuelle à moyen et long termes et sur la qualité de vie et le handicap évité de ces patients.
- l'impact de la tolérance sur le maintien du traitement,
- les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.

4.5.1. Périmètre de remboursement et posologies correspondantes

La commission recommande le remboursement de LUCENTIS dans le traitement de la DMLA avec néovascularisation choroïdienne, uniquement dans les formes rétrofovéolaires et à la posologie validée par l'AMM.

4.5.2. Conditionnement

LUCENTIS est conditionné en flacon à usage unique de 0,3 ml, la dose à prélever étant de 0,05 ml. La commission estime que ce conditionnement n'est pas approprié aux conditions de prescription et recommande un nouveau conditionnement mieux adapté tel qu'une seringue-remplie.

4.5.3. Taux de remboursement

65%

4.5.4. Médicament d'exception

La commission recommande de donner à LUCENTIS un statut de médicament d'exception. Une fiche d'information thérapeutique précisera le périmètre de remboursement et la posologie correspondante de même que les conditions de mise sous traitement, de suivi des patients et d'arrêt du traitement par LUCENTIS.